

ESSAI ANRS 177 – DUETTO - RESUME DE L'ESSAI

Protocole version 0.2 du 25 juin 2020

Essai multicentrique, en ouvert, randomisé, évaluant la non-infériorité d'une bithérapie antirétrovirale prise 4 jours consécutifs sur 7 versus une bithérapie antirétrovirale prise en continu, chez des patients en succès thérapeutique sous bithérapie. ESSAI ANRS 177 - DUETTO

Promoteur Institut national de la santé et de la recherche médicale – ANRS (France REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites) - Inserm-ANRS

Investigateur coordonnateur : Dr Roland Landman
Co-investigateur coordonnateur : Dr Pierre de Truchis

Pays participant : FRANCE

Objectifs :

Objectif principal :

Evaluer la non-infériorité à 48 semaines de la stratégie de prise d'une bithérapie antirétrovirale comprenant du Dolutégravir / Lamivudine ou Dolutégravir / Rilpivirine ou Darunavir/r / Lamivudine à 4 jours consécutifs sur 7 *versus* une bithérapie en continu 7 jours sur 7, chez des patients en succès virologique sous traitement antirétroviral (CV<50 copies/mL)

Objectifs secondaires :

Seront évalués :

- le taux de succès thérapeutique à S48
- le taux de participants avec au moins un blip jusqu'à S48
- le taux de participants avec une charge virale inférieure au seuil de détection et un signal détectable (PCR +) entre S0 et S48 pour les patients
- le niveau du réservoir viral déterminé sur l'ADN total dans les PBMC à J0 et S48 en relation avec la réponse virologique (sous-étude immuno-virologique chez 150 patients -75 dans chaque bras)
- le profil de résistance en cas d'échec virologique par la technique classique de Séquençage (Sanger)
- la fréquence des variants résistants minoritaires archivés à S0 et au moment de l'échec virologique et de sélection de résistance
- la tolérance clinique et biologique
- les lymphocytes T CD4, CD8 et du rapport CD4/CD8 entre S-4 et S48
- l'évolution des paramètres métaboliques entre S0 et S48
- les paramètres sériques d'activation et d'inflammation: sCD14 / sCD163 / IP10 / CRP-us / Il-6 / D-Dimères / sTNFR1 / sTNFR2 aux visites S0, S24 et S48 (sous-étude immuno-virologique chez 150 patients – 75 dans chaque bras)
- le dosage pharmacologique plasmatique des molécules antirétrovirales à S0, S8, S24 et S48
- la charge virale dans le compartiment spermatique réalisée à S0, S24 et S48 (sous-étude séminale chez 120 participants - 60 dans chaque bras).
- l'observance thérapeutique des participants (auto-questionnaire) à S0, S8, S24, S36 et S48
- la qualité de vie des participants (auto-questionnaire) à S-4, S0, S24 et S48

Méthodologie

Le critère de jugement principal est la proportion de participants en échec virologique à la semaine 48, définie par la survenue de 2 mesures successives de charge virale >50 copies/mL ou une mesure >50 copies/mL suivie de l'arrêt définitif de la stratégie ou du suivi dans l'essai au cours des 48 semaines de suivi.

Le taux d'échec virologique sera estimé par la méthode de Kaplan-Meier.

L'analyse sera réalisée à la fois avec la population per-protocole et la population ITT.

On calculera l'intervalle de confiance bilatérale à 95% de la différence du pourcentage de sujets en échec virologique à la semaine 48 entre le groupe à 4 jours consécutifs sur 7 et le groupe à 7 jours sur 7 (4jrs/7 – 7jrs/7). La stratégie 4 jours consécutifs sur 7 sera considérée non-inférieure à la stratégie 7 jours sur 7 si la borne supérieure de cet intervalle de confiance est inférieure à 5% à la fois pour l'analyse per-protocole et pour l'analyse ITT.

Une seconde analyse en sous-groupe sera réalisée en fonction de la nature de la bithérapie antirétrovirale au moment de la pré-inclusion (Dolutégravir/Lamivudine ou Dolutégravir/Rilpivirine ou Darunavir/r/Lamivudine).

Nombre de sujets prévus **440** participants au total à inclure (220 par bras).

Pour le calcul des effectifs, le taux attendu d'échec virologique se base sur celui obtenu dans l'étude SWORD1&2, soit 1%, et les résultats préliminaires de l'essai ANRS 170 QUATUOR, soit 1.6%.

Le calcul de la taille de l'échantillon suppose que la vraie différence d'efficacité entre les deux stratégies de traitement est égale à zéro et que le taux de réponse global est de 97% à la semaine 48. Un total de 440 patients (220 par bras) permettrait d'obtenir une puissance d'au moins 80% pour démontrer la non-infériorité de la stratégie à 4 jours consécutifs sur 7 par rapport à une stratégie à 7 jours sur 7, avec un risque α (bilatéral) à 5% et une borne de non-infériorité (delta) de -5%.

Critères de jugement :

Critère principal : Pourcentage de participants en échec virologique à la semaine 48.

L'échec virologique est défini par la survenue de 2 mesures de charge virale successives >50 copies/mL ou une mesure >50 copies/mL suivie de l'arrêt définitif de la stratégie ou du suivi dans l'essai.

Critères secondaires :

- Pourcentage de participants en succès thérapeutique à S48 (absence d'échec virologique et d'arrêt définitif de la stratégie ou du suivi dans l'essai)
- Pourcentage de participants présentant au moins un "blip" (charge virale supérieure à 50 copies/mL avec un contrôle consécutif inférieur ou égal à 50 copies/mL) entre S0 et S48
- Pourcentage de participants présentant une charge virale avec un signal détectable (PCR+) lorsque celle-ci est inférieure au seuil de détection de la technique entre S0 et S48.
- Détermination du niveau du réservoir viral par la quantification de l'ADN total dans les PBMC à J0 et S48 en relation avec la réponse virologique (sous-étude immuno-virologique)
- Pourcentage de participants avec des virus présentant des mutations de résistance au traitement en cours en cas d'échec virologique (Séquençage classique par Sanger)
- Description des mutations de résistance sélectionnées au moment de l'échec virologique.
- La proportion de variants résistants minoritaires archivés dans l'ADN à S0 et son impact sur le risque d'échec virologique avec la sélection de mutation de résistance

- Incidence des événements indésirables clinique et biologique de grade 3 ou plus, incidence des effets indésirables, et incidence des arrêts de la stratégie sur les 48 semaines de suivi.
- Evolution des lymphocytes T CD4 et CD8, et du rapport CD4/CD8 de S-4 à S48
- Evolution des paramètres métaboliques (Cholestérol total, LDL-c, HDL-c, Triglycérides et glycémie à jeun) de S0 à S48
- Evolution des paramètres sériques d'activation et d'inflammation dans un sous-groupe de patients (sous-étude immuno-virologique : sCD14 / sCD163 / IP10 / CRP-us / Il-6 / D-Dimères / sTNFR1 / sTNFR2) aux visites S0, S24 et S48
- Evolution de la charge virale dans le compartiment spermatique de S0, S24 et S48 (sous-étude séminale chez 120 participants).
- Description des concentrations plasmatiques des molécules antirétrovirales et comparaison des concentrations mesurées en ON versus les concentrations mesurées en OFF
- Evaluation de l'observance des participants par auto-questionnaire à S0, S8, S24, S36 et S48
- Evolution de la qualité de vie des participants évalués par auto-questionnaire de S-4 à S48

Population de l'essai

Critères d'inclusion :

- Infection VIH-1 (co infection VIH-1/VIH-2 possible)
- Age \geq 18 ans
- Traitement actuel non modifié depuis les 6 derniers mois (seul le changement de galénique est autorisé)
- Avoir une bithérapie antirétrovirale composée exclusivement:
 1. Dolutégravir/ Lamivudine
 2. Dolutégravir / Rilpivirine
 3. Darunavir/r / Lamivudine

Les génériques sont acceptés dans le protocole.

- Si un génotype est disponible dans l'historique du patient; le virus doit être sensible à toutes les molécules antirétrovirales des bithérapies proposées. Les patients sans génotypes à la pré-inclusion pourront être inclus en absence d'échec virologique antérieur
- Avoir une charge virale $<$ 50cp/ml depuis au moins 12 mois. Un seul blip ($<$ 200cp/ml) est autorisé sur la période 6-12 mois précédent la pré-inclusion
- Avoir au moins 3 mesures disponibles de CV $<$ 50cp/ml sur les treize derniers mois (dont celle de la pré-inclusion)
- Lymphocytes CD4 $>$ 250/mm³ à la pré-inclusion
- Clairance de la Créatinine $>$ 50 mL/min (CKD-EPI)
- ASAT et ALAT $<$ 3N
- Hémoglobine $>$ 10 g/dL
- Plaquettes $>$ 100 000/mm³
- Test de grossesse plasmatique négatif pour la femme à potentiel de grossesse et engagement à utiliser une contraception mécanique et/ou hormonale lors des rapports sexuels pendant toute la durée de l'étude
- Affilié(e) ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (l'AME est autorisée)
- Consentement éclairé signé

Critères de non-inclusion :

- Infection par le VIH-2
- Hépatite virale B chronique active avec antigène Hbs positif
- Hépatite virale C chronique active nécessitant une mise sous traitement spécifique au cours des 48 semaines à venir.

- Traitement par anti-vitamine K (pour les patients sous ARV boostés), interféron, interleukine, ou toute autre immunothérapie, chimiothérapie en cours
- Infection opportuniste évolutive, ou traitement d'attaque pour infection opportuniste
- Toute condition (alcool, drogue, atteintes neurologiques, neuropsychiatriques...) susceptible de compromettre la tolérance du traitement et/ou l'observance du patient au traitement et son adhésion au protocole selon le jugement de l'investigateur
- Femme enceinte ou allaitante ou refus de contraception
- Incapacité majeure, sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle

Intervention

Randomisation entre S-4 et S0:

Bras 1 : à S0 passage de la bithérapie en 4 jours consécutifs sur 7

Bras 2 : à S0 maintien de la bithérapie en 7 jours sur 7

Calendrier/Echéancier prévisionnel

Date de début de l'essai : dernier trimestre 2020

Durée des inclusions : 52 semaines

Durée de participation par sujet : 52 semaines

Durée de l'analyse statistique : 24 semaines

Durée totale prévue de l'essai : environ 128 semaines

Date prévisionnelle de la fin de l'essai : 2nd semestre 2023

Le jour de l'inclusion, chaque participant inclus dans le bras 4j/7 devra choisir son calendrier thérapeutique, c'est-à-dire les 4 jours consécutifs de prise de ses médicaments pendant l'essai. Les jours choisis sont fixes, et doivent donc être respectés par le participant pendant toute la durée du protocole.

Afin de permettre la réalisation des prélèvements dans les conditions souhaitées, 2 calendriers thérapeutiques différents sont proposés au participant (cf. tableau ci-dessous) :

- soit lundi-mardi-mercredi-jeudi « ON » / vendredi-samedi-dimanche « OFF »
- soit mardi-mercredi-jeudi-vendredi « ON » / samedi-dimanche-lundi « OFF »

Prise des médicaments :

| Lundi | Mardi | Mercredi | Jeudi | Vendredi | Samedi | Dimanche |
|-------|-------|----------|-------|----------|--------|----------|
| + | + | + | + | 0 | 0 | 0 |
| 0 | + | + | + | + | 0 | 0 |

+ : jours avec prise des médicaments antirétroviraux

0 : jours sans prise des médicaments antirétroviraux

CALENDRIER des suivis des participants dans l'essai

| Période | Pré-inclusion | Inclusion | Suivi | | | | | |
|--|---------------|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Visite | 1 | 2 | | | | | | |
| Semaine | S-4 | S0 | S4 | S08 | S16 | S24 | S36 | S48 |
| Information-consentement | X | | | | | | | |
| Randomisation | | X | | | | | | |
| Critères d'éligibilité | X | X | | | | | | |
| Examen clinique | X | X | | X | X | X | X | X |
| NFS-plaq, créatinine, ASAT-ALAT | X | X | | X | X | X | X | X |
| Glycémie, Triglycérides, Chol-T, HDL-C, LDL-C | | X* | | | | X* | | X* |
| Sérologies Hépatites B et C, syphilis | X | | | | | | | |
| Test de grossesse plasmatique (femmes) | X | X | | X | X | X | X | X |
| CD4 – CD8 | X | | | X | X | | X | X |
| Charge virale VIH | X | X | X ¹ | X ² | X ¹ | X ² | X ¹ | X ¹ |
| Plasmathèque N°1 (Virologie) | | X | X | X | X | X | X | X |
| Plasmathèque N°2 (Pharmacologie) | | X | | X ² | | X ² | | X ¹ |
| Plasmathèque N°3 (immunologie) | | X** | | | | X** | | X** |
| Sérothèque N°4 (sous-étude immuno-virologique) | | X** | | | | X** | | X** |
| Sang total N°5 (sous-étude immuno-virologique) | | X | | | | X** | | X** |
| Recueil sperme (Sous-étude sperme) | | X** | | | | X** | | X** |
| Questionnaire Observance | | X | | X | | X | X | X |
| Questionnaire PROQOL-HIV | X | X | | | | X | | X |
| Questionnaire satisfaction | | X | | | | X | | X |

* : les patients doivent être à jeun au moment du prélèvement

X¹: les prélèvements doivent se faire à la fin des 3 jours d'arrêt des traitements

X²: les prélèvements doivent se faire au 4^{ème} jour de prise des traitements

** pour les patients inclus dans les sous-études